

① BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

② Off nl gungss hrift
③ DE 3217071 A1

④ Aktenzeichen: P 32 17 071.8
⑤ Anmeldetag: 6. 5. 82
⑥ Offenlegungstag: 10. 11. 83

⑦ Int. Cl. 3:
A 61 K 9/22

A 61 K 31/525
A 61 K 31/55
A 61 K 31/37
A 61 K 31/71
A 61 K 31/135
A 61 K 31/345

DE 3217071 A1

⑧ Anmelder:
Gröning, Rüdiger, Dr., 6385 Rosbach, DE

⑨ Erfinder:
gleich Anmelder

⑩ Arzneimittel für die perorale Applikation mit verbesserter biologischer Verfügbarkeit der Wirkstoffe

Die Erfindung betrifft Arzneimittel für die perorale Applikation mit verbesserter biologischer Verfügbarkeit der Wirkstoffe, welches neben den üblichen Bestandteilen eine passageweitverzögernde physiologische Substanz als Hilfsstoff zur Erzielung eines längeren Verbleib des Arzneimittels im resorbierenden Abschnitt des Gastrointestinaltraktes enthält.

(32 17 071)

NO ENGLISH LANGUAGE EQUIVALENT —
SEE ENGLISH LANGUAGE ABSTRACT ATTACHED

DE 3217071 A1

AG

05.05.82

3217071

6. Mai 1982
L/H8

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Arzneimittel für die perorale Applikation mit verbesserter biologischer Verfügbarkeit der Wirkstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß es neben den üblichen Bestandteilen eine passagezeitverzögernde physiologische Substanz als Hilfsstoff zur Erzielung eines längeren Verbleib des Arzneimittels im resorbierenden Abschnitt des Gastrointestinaltraktes enthält.
2. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff eine Fettsäure mit einer Kettenlänge C 10 bis C 15 oder ein Derivat einer solchen Fettsäure ist.
3. Arzneimittel gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff Myristinsäure ist.
4. Arzneimittel gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es zur Behandlung postprandialer Blutzuckerschwankungen in der Diabetestherapie dient.
5. Arzneimittel gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es zur Behandlung von Übergewicht (Abmagerungsmittel/Appetitzügler) dient.

PATENTANWÄLTE

3217071

DR. A. VAN DER WERTH
DIPL.-ING. (1934-1974)

DR. FRANZ LEDERER
DIPL.-CHEM.

R. F. MEYER-ROXLAU
DIPL.-ING.

- 2 -

8000 MÜNCHEN 80
LUGILE-GRAHN-STRASSE 22
TELEFON: (0 89) 47 29 47
TELEX: 524824 LEDER D
TELEGR.: LFDERERPATENT

6. Mai 1982
L/H8

Dr. Rüdiger Gröning
Hölderlinweg 10
6365 Rosbach-3

Arzneimittel für die perorale Applikation mit verbesserter
biologischer Verfügbarkeit der Wirkstoffe

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verbesserung der biologischen Verfügbarkeit von Arzneistoffen aus Arzneiformen nach peroraler Applikation.

Peroral applizierte Arzneizubereitungen mit Wirkstoffen, deren Resorption im wesentlichen im Duodenum oder im Dünndarm erfolgt, weisen häufig aufgrund der kurzen Verweilzeit des Arzneimittels im resorbierenden Abschnitt des Gastrointestinaltraktes eine unvollständige Resorption auf.

Eine Verlängerung der Magenverweilzeit bedingt z.B. durch fettreiche Nahrung oder passagezeitverzögernde Arzneimittel kann in bestimmten Fällen die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen verbessern.

05.05.82

3217071

-3 -

Beispiele für Arzneistoffe, bei denen eine Verbesserung der Bioverfügbarkeit durch Nahrung literaturbekannt ist, sind in der folgenden Liste angegeben:

Carbamazepin	8-Methoxalen
Diazepam	Metoprolol
Dicumarol	Nitrofurantoin
Difitalone	Phenobarbital
Griseofulvin	Phenytöin
Metacillin	Propoxyphen
Hydrochlorothiazid	Propanolol
Hydralazin	Riboflavin
	Spironolacton

Erfindungsgemäß wird die biologische Verfügbarkeit von Arzneistoffen dadurch verbessert, daß als Hilfsstoffe zur Verzögerung der Magenentleerung und Verbesserung der Resorption spezifisch wirksame, die Magenentleerung verzögernde Nahrungsbestandteile zugesetzt werden. Die Arzneizubereitungen verbleiben so über einen längeren Zeitraum im resorbierenden Darmabschnitt.

Als erfindungsgemäße passagezeitverzögernde Substanzen eignen sich vorzugsweise Fettsäuren mit einer Kettenlänge von C 10 bis C 15 oder die entsprechenden Salze oder Derivate, die schon in vergleichsweise niedrigen Konzentrationen physiologisch wirksam sind. Geeignete Fettsäurederivate sind beispielsweise auch die Ester, insbesondere Glycerinester, also beispielsweise die Speisefette.

Physiologische Arbeiten von HUNT und KNOX (J. Physiol. (Lond.) 194, 327 (1968)), konnten im Bereich der Nahrungsbestandteile eine starke Verzögerung der Magenentleerung durch Salze der Fettsäuren mit einem Anstieg der Wirksamkeit von C₁₀ bis C₁₄ (Myristinsäure) nachweisen. Der Einsatz eines entsprechenden Wirkprinzips zu therapeutischen Zwecken ist bisher nicht bekannt geworden.

Da es sich bei diesen Hilfsstoffen z.T. um unlösliche bzw. schwerlösliche Substanzen handelt, kann zur Wirkungsverbesserung eine feine Zerteilung der Stoffe durch Salzbildung, Solubilisation oder z.B. durch Zusammenschmelzen mit leichtlöslichen Hilfsstoffen erforderlich sein.

Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Stoffgruppe für eine therapeutische Anwendung ist u.a. darin zu sehen, daß es sich um körpereigene physiologisch wirksame Substanzen handelt, die einen anderen Wirkungsmechanismus aufweisen, als andere passagezeitbeeinflussende Pharmaka.

Eine Rezeptur bei Verwendung von Myristinsäure als passagezeitverzögernder Substanz ist im folgenden Beispiel 1 angegeben.

Beispiel 1

Myristinsäure	2 Teile
Polyäthylenglycol	
	6000 4 Teile
NaHCO ₃	4 Teile
Weinsäure	4 Teile
koll. Kieselsäure	0,5 Teile
Wirkstoff	x Teile

Die Verbesserung der Resorption eines Wirkstoffes ergibt sich aus folgendem Beispiel 2:

Beispiel 2

Als Modellarzneistoff wurde Riboflavin eingesetzt. Riboflavin wird lediglich aus einem begrenzten Bereich des Duodenums bzw.

des Dünndarms resorbiert. Die Abhängigkeit der Resorption dieses Modellarzneistoffes von der Magenentleerung ist aus der Literatur bekannt.

In Voruntersuchungen konnte gezeigt werden, daß mit Hilfe der Fettsäure Myristinsäure gemessen an der renalen Elimination die Zeitdauer der Resorption des Riboflavins verlängert werden kann.

Dieser Befund konnte in einer Untersuchung mit vier Probanden gesichert werden (Abb. 1), die Riboflavin-Tabletten in identischer Zusammensetzung mit und ohne Zusatz von 80 mg Myristinsäure nach einem leichten Standardfrühstück erhielten.

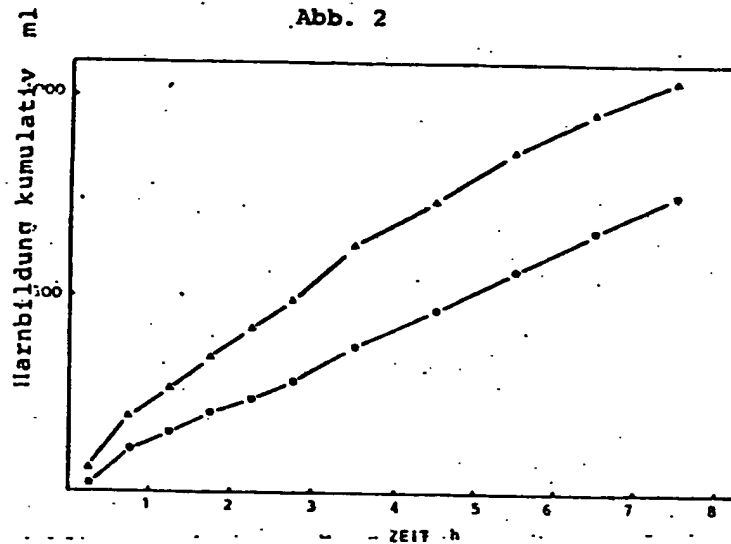
Die Beeinflussung physiologischer Funktionen durch Myristinsäure läßt sich auch aus der verminderten Harnbildung nach Applikation entsprechender Zubereitungen ableiten (Abb. 2)

- 6 -
Leerseite

- 5 -
- 7 -

Nummer: 3217071
Int. Cl. 3: A61K 9/22
Anmeldetag: 6. Mai 1982
Offenlegungstag: 10. November 1983

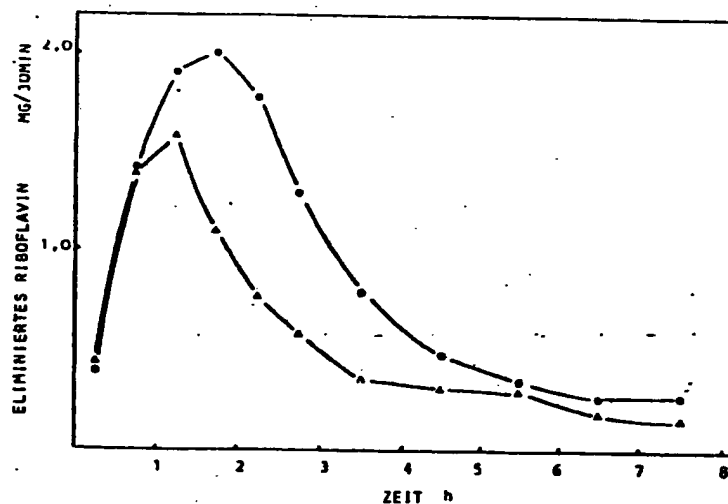
Abb. 2



VERZÖGERUNG DER MAGENENTLEERUNG UND HARNBILDUNG
(N = 4)

—▲— TABLETTEN OHNE ZUSATZ
—●— TABLETTEN MIT ZUSATZ VON 80 MG MYRISTINSÄURE

Abb. 1



MAGENENTLEERUNG UND RENALE ELIMINATION DES RIBOFLAVINS
(N = 4)

—▲— TABLETTEN 20 MG RIBOFLAVIN OHNE ZUSATZ
—●— TABLETTEN 20 MG RIBOFLAVIN MIT ZUSATZ VON 80 MG MYRISTINSÄURE

Sub account: HEINES/15662-9/DMW

File 351:DERWENT WPI 1963-1999/UD=9937;UP=9937;UM=9937

Set	Items	Description
---	-----	-----
S1	1	PN=DE 3217071

t s1/3,pi,fd,ab

1/3,PI,FD,AB/1
003819298

WPI Acc No: 83-815542/198346

XRAM Acc No: C83-110581

Oral medicaments with improved bioavailability - contg. passage-retarding substance e.g. myristic acid to increase residence time in upper gastrointestinal tract

Patent Assignee: GRONING R (GRON-I)

Inventor: GRONING R

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
DE 3217071	A	19831110					198346 B

Priority Applications (No Type Date): DE 3217071 A 19820506

Patent Details:

Patent	Kind	Lan	Pg	Filing	Notes	Application	Patent
DE 3217071	A		7				

Language, Pages: DE 3217071 (7)

Abstract (Basic): DE 3217071 A

New medicaments for oral admin. with improved bioavailability contain, in addn. to usual constituents, a passage-retarding physiological substance as adjuvant to give prolonged residence of the medicament in the absorbing section of the gastro-intestinal tract.

Typical active ingredients are those whose bioavailability is known to be improved by admin. with food, e.g. carbamazepine, diazepam, dicumarol, diftalone, griseofulvin, hetacillin, hydrochlorothiazide, hydralazine, 8-methoxalen, metoprolol, niteofurantoine, phenobarbital, phenytoin, propoxyphen, propranolol, riboflavin and spironolactone.

Pref. passage-retarding adjuvants are fatty acids of chain length 10-15C (esp. myristic acid) and their derivs.)

The medicaments are partic. suitable for the treatment of post-prandial blood sugar fluctuations in diabetes and in the treatment of obesity.

Sub account: HEINES/15662-9/DMW

\$7.56 Estimated total session cost 0.209 DialUnits

THIS PAGE BLANK (USPTO)